

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1921

THÈSE

N°

573

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Marcel BOUCHET

Externe des Hôpitaux

Médailles de bronze et d'argent des Épidémies

LES

DOSES MASSIVES DE SÉRUM

DANS LE

TRAITEMENT DE LA DIPHTÉRIE

Président : M. NOBÉCOURT, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, rue Racine, 15

1921

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1921

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Marcel BOUCHET

Externe des Hôpitaux

Médailles de bronze et d'argent des Épidémies

LES

DOSES MASSIVES DE SÉRUM

DANS LE

TRAITEMENT DE LA DIPHTÉRIE



Président : M. NOBÉCOURT, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUBE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, rue Racine, 15

1921

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

LE DOYEN : M. ROGER
ASSESEUR : G. POUCHET
PROFESSEURS

Anatomie.	MM. NICOLAS
Anatomie médico-chirurgicale	CUNEO
Physiologie.	CH. RICHET
Physique médicale	ANDRÉ BROCA
Chimie organique et Chimie générale	DESGREZ
Bactériologie	BEZANÇON
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BRUMPT
Pathologie et Thérapeutique générales.	MARCEL LABBÉ
Pathologie médicale	RENON
Pathologie chirurgicale.	LECENE
Anatomie pathologique.	LETULLE
Histologie.	PRENANT
Clinique thérapeutique chirurgicale	PIERRE DUVAL
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET
Thérapeutique	CARNOT
Hygiène	BERNARD
Médecine légale.	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MENETRIER
Pathologie expérimentale et comparée.	ROGER
Clinique médicale.	ACHARD
	WIDAL
	GILBERT
	CHAUFFARD
	MARFAN
	NOBECOURT
Hygiène et clinique de la 1^{re} enfance	DUPRÉ
Clinique des maladies des enfants.	JEANSELME
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	PIERRE MARIE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	TEISSIER
Clinique des maladies du système nerveux.	DELBET
Clinique des maladies contagieuses	GOSSET
Clinique chirurgicale	LEJARS
	HARTMANN
Clinique ophtalmologique	DR LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires.	LEGUEU
Clinique d'accouchements	BAR
	COUVELAIRE
	BRINDEAU
Clinique gynécologique.	J.-L. FAURE
Clinique chirurgicale infantile	AUGUSTE BROCA
Clinique thérapeutique.	VAQUEZ
Clinique d'Oto-rhino-laryngologie.	SEBILEAU

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ABRAMI	DUVOIR	LARDENNOIS	RATHERY
ALGLAVE	PIESSINGER	LELORIER	REITTERER
BASSET	GARNIER	LEMIERRE	RIBIERRE
BAUDOUIN	GOUGEROT	LEQUEUX	RICHAUD
BLANCHETIERE	GREGOIRE	LEREBoullet	ROUSSY
BRANCA	GUENIOT	LERI	ROUVIERE
CAMUS	GUILLAIN	LEVY-SOLAL	SCHWARTZ(A.)
CHAMPY	GUILLEMINEOT	MATHIEU	TANON
CHEVASSU	HEITZ-BOYER	METZGER	TERRIEN
CHIRAY	JOYEUX	MOCQUOT	TIFFENEAU
CLERC	LABBE HENRI	MULON	VILLARET
DEBRE	LAIGNEL-LAVASTINE	OKINCZYC	
DESMAREST	LANGLOIS	PHILIBERT	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

*En témoignage de toute mon affection
et de ma plus vive reconnaissance.*

A MON FRÈRE

A TOUS MES PARENTS

A MES AMIS

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX
DE GRENOBLE

Ils nous ont prodigué leurs conseils et leurs leçons au début de nos études médicales. Nous les prions de croire à notre profonde gratitude.

A MES MAITRES A L'HOSPICE
DE LA CHARITÉ DE LYON

Nous conserverons toujours le meilleur souvenir de notre séjour à l'hospice de la Charité comme faisant fonction d'interne provisoire.

A Monsieur le Professeur COLLET

A Monsieur le Docteur A. PERRETIÈRE

A Monsieur le Professeur E. WEILL

A MES ANCIENS MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX DE PARIS

Stage :

(1913) Monsieur le Docteur ANDRÉ BERGE
(Hôpital Broussais).

Externat :

(1913-1914) Monsieur le Docteur A. COYON (Hôpital Bichat).

1918-1919) M. le Professeur agrégé DEMELIN (Maternité de Lariboisière).

(1919-1920) M. le Docteur HUDELO (Hôpital Saint-Louis).

(1921) M. le Docteur DEVRAIGNE (Maternité de la Charité).

A Monsieur le Professeur COLLET

Professeur à la Faculté de Lyon
Médecin des Hôpitaux

Nous le remercions très vivement de la sympathie qu'il nous a toujours témoignée.

A Monsieur le Docteur A. PERRETIÈRE

Ex-médecin assistant de M. le Professeur Collet

Nous avons rempli les fonctions d'interne provisoire dans son service des Contagieux à l'Hospice de la Charité de Lyon pendant deux ans et demi et nous sommes heureux de lui exprimer toute notre reconnaissance pour l'amabilité constante dont il a fait preuve à notre égard et pour ses conseils et précieux enseignements.

Qu'il soit assuré de notre respectueux et bien cordial souvenir.

A Monsieur le Docteur DEVRAIGNE

Accoucheur des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'honneur

Nous avons eu l'honneur de travailler sous sa direction comme externe à l'Hôpital de la Charité de Paris (Maternité), et nous sommes heureux ici de lui adresser toute notre gratitude pour toute la sympathie et l'amabilité qu'il nous a toujours témoignées. Il ne nous a ménagé ni ses conseils, ni ses marques de bienveillance. Qu'il soit assuré que nous conserverons toujours le souvenir de tout ce que nous lui devons.

A Monsieur le Professeur agrégé LEREBoullet

Médecin à l'Hôpital des Enfants-Malades
Chevalier de la Légion d'honneur

Nous lui sommes redevable de nous avoir largement documenté et aidé dans la rédaction de ce travail. Qu'il veuille bien agréer tous nos remerciements et croire à notre profonde reconnaissance.

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

A Monsieur le Professeur NOBÉCOURT

Professeur de Clinique médicale des Enfants
à la Faculté de Médecine
Médecin à l'Hôpital des Enfants-Malades
Chevalier de la Légion d'honneur

*Avec nos sentiments les plus
respectueux et nos remerciements
pour l'honneur qu'il nous fait en
acceptant la présidence de notre
thèse.*

LES DOSES MASSIVES DE SÉRUM

DANS LE

TRAITEMENT DE LA DIPHTÉRIE

INTRODUCTION

Le traitement de la diphtérie, du moins pour les formes graves, a évolué progressivement depuis quelques années, en se basant sur les résultats obtenus vers l'emploi de doses considérables de sérum, d'injections massives d'emblée.

Par cette méthode, les paralysies paraissent moins fréquentes ou moins tenaces, le croup au début avorte le plus souvent, mais surtout les accidents secondaires sous forme de syndrome malin de Marfan ou de Sevestre sont devenus une rareté ou offrent une bénignité relative et à part les cas très graves, non traités dès le début de l'affection, pour lesquels la mortalité reste toujours très élevée, on peut dire qu'à l'heure actuelle, on se trouve beaucoup mieux armé qu'avant la guerre, contre le bacille de Loëffler, contre la diphtérie maligne et le croup.

Nous nous proposons, avant d'aborder l'étude des doses massives de sérum dans le traitement de la diphtérie et d'en montrer, observations en mains, tous les avantages, d'examiner rapidement les divers sérums employés actuellement et leurs voies usuelles de pénétration dans l'organisme.

LES DIVERS SÉRUMS ANTIDIPHTÉRIQUES

Les premiers essais de préparation de sérum antidiphtérique datent de 1888 et 1890 avec Behring et Kitasato, puis de 1890 à 1894 avec Roux et Yersin et les premiers essais de traitement ont eu lieu à l'Hôpital des Enfants-Malades à partir du 1^{er} février 1894. Immédiatement la mortalité de la diphtérie a baissé dans des proportions très marquées (51, 71 0/0 avant la sérothérapie de 1890 à 1893 inclus, 32 0/0 à l'Hôpital Trousseau en 1894 où la sérothérapie n'était pas encore en vigueur et 12 0/0 seulement pendant la même époque aux Enfants-Malades où la nouvelle méthode était employée).

Depuis MM. Roux et Martin à l'Institut Pasteur de Paris continuent à le préparer suivant les procédés anciens. Ce sérum titre en moyenne 250 unités antitoxiques par centimètre cube. Rappelons que l'unité antitoxique c'est la quantité de sérum nécessaire pour neutraliser l'unité toxique ou étalon d'Ehrlich soit la toxine capable de tuer un cobaye de 300 grammes, en quatre-vingt-seize heures.

Le sérum ainsi préparé par l'injection au cheval de toxines diphtériques est à la fois curatif et préventif ; mais son pouvoir préventif est de courte durée en général (de 2 à 4 semaines). Pour obtenir

l'immunisation il est de règle d'injecter au moins 50 unités antitoxiques par kilogramme de poids.

Son pouvoir curatif est autrement important et la diminution considérable de la mortalité de la diphtérie depuis 1894 en est la meilleure preuve.

A côté du sérum ordinaire antitoxique, il existe depuis plusieurs années un sérum dit antimicrobien qui, desséché, sert à la préparation du sérum en poudre et des dragées antidiphtériques. Ce dernier est préparé par l'injection au cheval non seulement de toxine diphtérique mais de bacilles de Loëffler tués à 100 degrés. Ce sérum, nous l'avons employé en 1916, 1917 et début de 1918 : 1° sous forme de sérum en poudre chez les convalescents de diphtérie et les porteurs de germes avec d'excellents résultats ; 2° sous sa forme liquide : soit comme topique local en instillations dans le nez, soit le plus souvent en injections sous-cutanées associé au sérum ordinaire antitoxique dans le but de prévenir ou de combattre les paralysies ; on a prétendu en effet que ce n'est pas la toxine diphtérique mais l'endotoxine qui se fixe sur le système nerveux. La question est encore à l'étude, car pour certains auteurs et M. le professeur-agrégé Lereboullet, la toxine diphtérique peut très bien à *elle seule*, dans les formes graves non traitées à temps, déterminer tardivement une paralysie si la résistance du malade faiblit au cours de la convalescence du fait par exemple d'une nouvelle affection.

LES DIVERSES VOIES DE PÉNÉTRATION DU SÉRUM DANS L'ORGANISME

On a beaucoup parlé et publié dernièrement sur le traitement de la diphtérie par l'administration du sérum *per os* ou intra-rectale (Dufour, *Archives médico-chirurgicales de Normandie*, mars 1921, n° 11). Personnellement, nous basant uniquement sur les résultats cliniques, nous avons toujours été l'adversaire de cette méthode. Or tout dernièrement MM. les D^{rs} Lereboullet, Aviraguet et P. Marie ont démontré d'une façon définitive l'inefficacité du traitement par l'injection de sérum antidiphtérique (Extrait des Bulletins et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris. Séance du 22 juillet 1921).

« On sait en effet, « disent ces auteurs » qu'il « suffit d'injecter une petite quantité de sérum antidiphtérique sous la peau quelques heures avant « l'injection intradermique de toxine diphtérique « pour entraver la réaction de Schick chez les sujets « qui auparavant étaient porteurs d'un Schick positif. On connaît d'autre part la signification d'une « réaction positive : elle indique que le sang du sujet « contient moins de $\frac{1}{30}$ d'unité antitoxique par « centimètre cube. On admet que la dose de $\frac{1}{30}$

« d'unité antitoxique est suffisante en pratique pour
« rendre le sujet réfractaire à l'intoxication diphté-
« rique. Cette méthode est fort sensible et il suffit de
« doubler la dose de toxine injectée ($1/25$ de la dose
« minima mortelle pour le cobaye au lieu de $1/50$ de
« cette dose, ce qui est la quantité employée dans
« l'épreuve) pour voir apparaître une réaction négative... Or contrairement à ce qui se passe avec
« l'injection sous-cutanée de sérum chez 9 enfants
« à Schick positif ayant ingéré 20 centimètres cubes
« de sérum de l'Institut Pasteur renfermant 250 unités antitoxiques par centimètre cube pendant un à
« trois jours, *dans aucun cas nous n'avons remar-*
« *qué la moindre influence du sérum sur le sens, ni*
« *même sur l'intensité des réactions de Schick re-*
« *nouvelées les jours suivants.* »

Nous éliminerons de suite la voie intrarachidienne essayée par quelques auteurs qui n'est pas de pratique courante et qui même pour le traitement des accidents nerveux ne donne pas de meilleurs résultats que les autres méthodes que nous allons maintenant passer en revue rapidement.

La voie sous-cutanée est certainement la plus communément employée, mais pour gagner un temps précieux au début du traitement est-il préférable de se servir au moins pour la première injection de la voie intra-musculaire qui permet une résorption environ sept fois plus rapide du sérum par l'organisme (1). De plus les injections intra-mus-

1. Voir plus loin les expériences de Morgenroth et Lévy.

culaires sont beaucoup moins douloureuses à doses égales que les injections sous-cutanées et les tout jeunes enfants eux-mêmes les supportent à merveille à la dose de 50 centimètres cubes par exemple à la condition d'injecter lentement le sérum dans la région fessière au niveau des points de Barthélemy ou de Fournier.

Quant à l'injection intraveineuse, elle est malaisée chez l'enfant aux veines toujours peu apparentes. Elle présente l'avantage d'être complètement indolore ; mais il est absolument nécessaire pour éviter un shock trop intense ou même des accidents graves de diluer le sérum dans 3 à 4 parties d'eau physiologique, de faire tiédir le mélange et de pousser très lentement l'injection.

En tout cas cette méthode est toujours longue ou difficile et doit être réservée aux cas très graves, presque désespérés.

Il est utile à ce sujet de rappeler brièvement les expériences de Smith, de Morgenroth et Lévy (1907 à 1911) sur la rapidité de résorption du sérum antidiphtérique injecté par ces diverses voies (1).

Smith prouve la lenteur de la résorption par injection sous-cutanée : le maximum de concentration d'antitoxine dans le sang n'est obtenu que les troisième et quatrième jour et il faut trente-deux heures pour résorber seulement la moitié de la dose injec-

1. Thèse de Thérèse Deville, *De l'utilité de l'injection intramusculaire de sérum dans le traitement de la diphtérie*. Paris, 1921.

tée. Par contre l'élimination est assez longue. Elle dure vingt-six à vingt-huit jours environ.

Dans l'injection intraveineuse il en est tout autrement, l'inondation du sang par l'antitoxine introduite a une tendance à disparaître très vite. On assiste à une courbe pour ainsi dire inverse de la précédente. Au bout de vingt-quatre heures il n'y a déjà plus que le tiers de la quantité injectée.

Cette élimination très intense limite donc les indications de la voie intraveineuse à la première injection seulement et pour les cas excessivement graves ; car dans la pratique courante il faut employer au début du traitement (associée ou non à une injection sous-cutanée simultanée) l'injection intramusculaire qui d'après les expériences de Morgenroth et Lévy se rapproche par sa rapidité de résorption de l'injection intraveineuse et par sa lenteur d'élimination de la voie sous-cutanée.

Au bout de cinq heures en effet il y a onze fois et demie plus d'antitoxine dans le sang par la voie intraveineuse que par la voie sous-cutanée et la quantité maximum est généralement obtenue en *huit heures*.

M.le D^r Lereboullet dans son service aux Enfants-Malades a coutume dès l'entrée du malade de faire la moitié de la dose en injection intramusculaire et l'autre moitié en injection sous-cutanée ou si la gravité du cas l'exige la totalité de la première dose par la voie intramusculaire.

LES DOSES MASSIVES DE SÉRUM

Appartenant à l'armée auxiliaire et mis momentanément à la disposition des Hospices civils de Lyon par ordre ministériel, nous avons en 1916, 1917 et début de 1918, rempli les fonctions d'interne du service des Angines à l'Hospice de la Charité et ainsi assisté à l'une des plus formidables épidémies de diphtérie relatées dans les hôpitaux de cette ville (soit près de 3.000 cas que nous avons traités en trente mois environ).

Au début de 1916 nous avons employé la méthode classique d'avant-guerre au point de vue des doses de sérum injecté aux malades et suivi les indications de M. le professeur Marfan qui dans ses « leçons cliniques sur la diphtérie » préconisait de la naissance à un an 10 à 20 centimètres cubes, après un an 20 à 30 et 30 à 40 centimètres cubes chez les adolescents et les adultes, pour une première injection sans toutefois dépasser, sauf très rares exceptions, pour le traitement complet la dose totale de 80 centimètres cubes. « Dans les effets de la sérumthérapie ce qui prime tout, « disait notre grand Maître » c'est *la dose et la date* de la première injection ».

A propos de la date et de la dose de la première injection il est utile de rappeler les expériences concluantes du professeur Arloing et du Dr Louis Cru-

veilhier. Ces auteurs ont démontré : 1° que les chiens injectés avec une dose mortelle de toxine diphtérique meurent tous si l'antitoxine arrive douze heures après cette dernière quelle que soit la voie adoptée pour la résorption du sérum (plus ou moins vite et avec une atténuation momentanée plus ou moins marquée des symptômes suivant la voie sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse) ;

2° *Par l'emploi des doses massives d'emblée*, le temps de l'intervention peut être reporté à douze heures le plus souvent et quelquefois à quatorze et seize heures (par l'injection intraveineuse de préférence).

Ceci prouve donc d'abord l'inefficacité de la sérothérapie dans les cas malheureusement traités trop tardivement et ensuite les avantages des diverses voies de pénétration du sérum dans l'organisme et *des doses massives d'emblée*.

Connaissant les travaux précédemment cités de Morgenroth et Lévy et d'autre part notre attention ayant été attirée sur la possibilité d'employer le sérum à plus hautes doses par un compte rendu d'une discussion de la Société médicale des hôpitaux de Paris (fin 1915), nous avons pensé que pour frapper vite et fort dans les cas graves il serait utile :

1° D'élever la dose de la première ou des premières injections (voie intramusculaire) ;

2° De renouveler l'injection ou les injections à doses beaucoup plus faibles huit à dix jours après la première série (par la voie sous-cutanée).

Nous avons ainsi obtenu de nombreux succès dans des cas très graves, jugés presque désespérés à l'entrée, et avons été convaincu de l'utilité d'employer dès le début du traitement des *doses massives de sérum*.

Nous avons injecté d'une façon courante dans tous les cas graves 50 à 100 centimètres cubes et même 150 à 200 centimètres cubes chez l'adolescent et l'adulte dans les vingt-quatre premières heures (50 cmc. par exemple à six heures d'intervalle et même 100 cmc. d'emblée).

Ces résultats, nous les avons publiés M. le D^r Perretière et nous dans le *Lyon médical* du mois d'août 1918.

Voici ce que nous écrivions à cette époque au point de vue posologique.

« En principe il faut injecter des doses progressivement décroissantes pendant quatre ou six jours et même davantage, s'il le faut jusqu'à détersion des fausses membranes, et sédation de l'état toxi-infectieux.

Dans une forme moyenne chez l'enfant injecter successivement 50, 40, 30, 20 et 10 centimètres cubes à vingt-quatre heures d'intervalle. Chez l'adulte atteindre d'emblée 80 à 100 centimètres cubes puis 80, 60, 40 et 20 centimètres cubes. Dans une forme grave injecter 100 d'abord, 50 ou 100 centimètres cubes six ou douze heures après, se maintenir à ces doses s'il est nécessaire le lendemain et les jours suivants et suivre ensuite la progression descendante indiquée

ci-dessus. De cette façon la dose totale de sérum injecté dans une diphtérie commune peut atteindre en moyenne 100 à 150 centimètres cubes chez le jeune enfant, 150 à 200 chez le grand enfant et 200 à 300 centimètres cubes chez l'adolescent et l'adulte. Dans la forme grave ou compliquée la dose totale peut-être doublée, triplée et même décuplée s'il le faut. Ainsi avons-nous atteint les chiffres de 1.800 et même 2.000 centimètres cubes chez deux malades gravement atteints dont la guérison fut complète.

On s'étonnera d'autant moins des doses ci-dessus prescrites qu'on se rappellera le fait actuellement démontré de l'élimination rapide du sérum par la voie rénale en majeure partie (ce qui pourrait faire croire à l'existence d'une albuminurie humaine alors qu'il ne s'agit que de l'albumine équine filtrée par le rein).

Aussi pour maintenir le malade sous l'influence salulaire du sérum et pour éviter la sensibilisation de l'organisme vis-à-vis d'injections ultérieures nécessaires, c'est-à-dire pour pratiquer la vaccination anti-anaphylactique, est-il préférable dans les formes malignes d'injecter une nouvelle dose de 20 à 30 centimètres cubes de sérum huit jours après la cessation des injections et de la répéter les jours suivants si l'on redoute quelque complication.

Généralement une deuxième série d'injections doit suffire mais si la situation l'exige, il ne faut pas craindre d'en faire une troisième à huit jours d'intervalle.

Il ne faut pas attendre plus de huit à dix jours de crainte d'accidents anaphylactiques ou bien si l'on se trouve dans l'obligation de réinjecter un malade après un laps de temps plus considérable, il faut employer les méthodes fractionnées de Besredka ou de Darré.

La première consiste à injecter par la voie intra-veineuse un centimètre cube de sérum antidiphtérique dilué dans 10 centimètres cubes de sérum physiologique par fractions successives de $\frac{1}{4}$, $\frac{1}{2}$, 1 centimètre cube et 9 centimètres cubes à intervalles réguliers d'une heure.

La seconde est d'application plus facile ; on injecte sous la peau toujours à une heure d'intervalle $\frac{1}{4}$, $\frac{1}{2}$, $\frac{3}{4}$ et 1 centimètre cube ; à la cinquième heure on complète la dose de sérum nécessaire (dans notre pratique hospitalière et dans le but de gagner un temps souvent précieux, nous avons coutume de pratiquer successivement des injections de $\frac{1}{4}$, 1, 2, 1 et 2 centimètres cubes et enfin la dose totale à intervalles d'une demi-heure). »

En résumé pour la dose à injecter d'emblée il faut se baser un peu sur l'âge du malade, mais *surtout* sur le *degré de l'état toxi-infectieux* et ne pas hésiter, même chez le tout jeune enfant, à faire des doses massives, dans les cas graves.

On peut à ce sujet se reporter aux observations que nous publions à la fin de ce travail, qui montrent les excellents résultats obtenus rapidement par cette méthode.

Sur les indications de M. le Dr Durand, ex-interne des hôpitaux de Lyon, chef de laboratoire à l'Institut bactériologique, nous avons essayé (fin 1917 et début 1918) d'injecter dès le début du traitement du sérum antimicrobien et du sérum antitoxique mélangés pour nous rendre compte si les paralysies seraient mieux évitées. Or parmi les malades ainsi traités, nous n'avons noté aucun accident tardif, sauf quelques rares paralysies du voile du palais, d'ailleurs peu tenaces.

Mais ces quelques premiers essais ne peuvent juger une méthode qui semblait cependant pleine d'espérances. D'ailleurs actuellement à Lyon M. le professeur Mouriquand et M. le Dr Péhu emploient d'une façon suivie le sérum mixte, c'est-à-dire à la fois antitoxique et antimicrobien provenant du même cheval, et sont excessivement satisfaits des résultats obtenus.

Depuis 1918 la méthode des doses massives dans le traitement de la diphtérie s'est assez vite généralisée. Déjà M. le Dr Comby, pendant qu'avec M. le Dr Perretière nous préparions notre article du *Lyon médical* paru en août 1918, publiait dans la *Presse médicale* du 24 janvier 1918 le premier article préconisant cette méthode. Puis M. le Dr Bosc, ex-interne des Hôpitaux de Paris dans les *Archives de Médecine des Enfants* en décembre 1918 montrait l'utilité des injections de 100 centimètres cubes chez les malades gravement atteints. Ensuite le Dr Péhu, médecin à l'Hospice de la Charité de Lyon et M. Du-

rand, interne des Hôpitaux (dont nous avons déjà parlé plus haut) dans un article très intéressant du *Lyon médical* de décembre 1919 soulignaient « l'opportunité et l'innocuité de l'emploi des doses fortes. « L'emploi de quantités copieuses de sérum anti-diphthérique », écrivaient-ils, « n'expose pas dans le présent et dans l'avenir à des accidents plus graves que si l'on s'en tient à des doses moyennes ou faibles ».

Fin mai 1921, nous nous sommes rendus à l'Hôpital des Enfants-Malades dans le service de M. le Dr Lereboullet, professeur agrégé et avons été heureux de recueillir ses enseignements, tout à fait favorables à l'emploi des hautes doses. Nous avons eu l'occasion de voir dans son service un enfant de 15 mois très gravement atteint et qui a guéri complètement après avoir reçu près de 350 centimètres cubes de sérum.

AVANTAGES DE LA MÉTHODE

Dans les cas graves de diphtérie, même ceux traités tardivement au troisième, au cinquième jour et davantage par l'emploi des doses massives (en injections intramusculaires pour la première) soit qu'on emploie le sérum ordinaire antitoxique ou le sérum mixte (antitoxique et anti-endotoxique), on voit très vite une amélioration de l'état général : l'asthénie et la prostration disparaissent ; localement les ganglions diminuent et les fausses membranes se détachent rapidement.

Quant à la courbe de la température, au début du traitement, d'après MM. Péhu et Durand (*Lyon médical* de décembre 1919) il ne faudrait pas en tenir trop compte pour le pronostic de l'affection ou pour décider s'il faut continuer ou non la médication sérique, car pour ces auteurs « dans les premiers jours la fièvre est sinon créée, du moins entretenue par les injections de sérum (influence pyrétogène, d'ailleurs inoffensive pour le malade) ».

Quant au croup, si le sérum arrive avant la période de tirage ou d'asphyxie trop intense, son emploi à hautes doses produira une sédation marquée et rapide de ces phénomènes : ce qui peut le plus souvent éviter l'obligation du tubage. On peut dire

que le croup au début *avorte* par l'emploi des doses massives en injections intramusculaires. On jugule l'état pré-asphyxique en frappant *vite et fort*, c'est-à-dire en injectant d'emblée 100 à 120 centimètres cubes au-dessus de 3 ans et 60, 80 à 100 centimètres cubes à un âge moins avancé. De plus il est préférable de répéter l'injection à dose moitié moindre de six heures en six heures ou de douze heures en douze heures jusqu'à disparition du tirage.

Même dans les cas de diphtérie trachéo-bronchique où pourtant la mortalité est si élevée, l'emploi de hautes doses de sérum répétées pendant huit à dix jours, renouvelées une ou deux fois à une semaine d'intervalle peut seul causer une guérison jugée inespérée au début du traitement.

Les complications respiratoires ne sont pas seules à bénéficier du sérum à hautes doses, les accidents paralytiques y trouvent aussi généralement leur compte : ici se pose tout entière la question des endotoxines que nous avons esquissée au début de ce travail au chapitre des sérums. Les partisans du sérum mixte prétendent diminuer ainsi le nombre et la gravité des paralysies. Une longue expérimentation et la clinique seront seules juges de cette méthode.

Déjà en 1918 notre chef de service M. le Dr Perretière et nous écrivions à ce sujet : « on sait combien les diphtéries à exsudat étendu, grisâtre, d'odeur fétide, chez lesquels les fausses membranes recouvrent les amygdales, les piliers et engainent le

voile sont exposées aux paralysies surtout vélo-palatines. Sans doute est-il difficile, même avec des doses massives (surtout si la diphtérie est ancienne) d'éviter à de tels malades une certaine atteinte du voile qui réagit presque inévitablement, par un degré plus ou moins accusé de parésie, à la diffusion des exsudats et à l'imprégnation trop intense de toxines. Mais si le traitement sérique a été poursuivi assez vigoureusement et assez longtemps les complications paralytiques restent fugaces ou disparaissent sans laisser de traces ».

En tout cas au début d'une paralysie est-il utile de faire une culture et de reprendre les injections à beaucoup plus hautes doses si cette dernière est encore positive.

(Peut-être même peut-on s'abstenir de sérum ou se contenter de faibles doses espacées de plusieurs jours, associées au traitement classique par la strychnine si la culture et la réaction de Schick sont négatives).

Un autre des avantages les plus considérables de la méthode des injections massives consiste dans la disparition ou l'atténuation marquée du syndrome de malignité secondaire de Marfan ou Sevestre pour lequel autrefois la guérison était exceptionnelle.

M. le professeur agrégé Lereboullet a été frappé également de la bénignité de la rougeole survenant pendant la convalescence des diphtériques ainsi traités et de la rareté des accidents malins secondaires.

Voici donc les nombreux avantages d'une méthode

qui mérite bien de rentrer dans la pratique courante jusque dans nos campagnes les plus reculées où trop de médecins ont encore peur de manier largement le sérum et n'emploient pas pour la première injection la voie intramusculaire, pourtant moins douloureuse et dont la résorption est beaucoup moins rapide que par la voie sous-cutanée.

A notre connaissance il n'y a pas de contre-indication à l'injection de hautes doses de sérum. Nous avons employé cette méthode chez des cardiaques bien compensés, chez une femme ayant accouché huit jours auparavant (l'enfant nourri au sein de sa mère et n'ayant subi aucun traitement ne contracta pas la diphtérie).

Les éruptions sériques paraissent plutôt moins fréquentes et moins graves par l'emploi de hautes doses que par une injection de 10 ou 20 centimètres cubes faite à titre prophylactique par exemple.

Une éruption sérique n'est pas une contre-indication au désir de reprendre les injections, à condition, bien entendu, qu'il ne se soit pas écoulé plus de dix à douze jours depuis la dernière, sinon on serait obligé de faire la méthode des doses fractionnées de Besredka ou de Darré.

STATISTIQUES

Il nous reste à justifier l'emploi de cette méthode par quelques résultats statistiques. A Lyon dans le service où nous avons rempli les fonctions d'interne en 1916-1917 et début de 1918, la mortalité a baissé grâce aux doses massives dans une proportion intéressante et cela malgré l'encombrement et les complications infectieuses inévitables, la rougeole, la scarlatine, les broncho-pneumonies, causes de nombreux décès, faussant ainsi notre statistique.

Le chiffre de la mortalité de la diphtérie qui variait dans ce service entre 50 et 60 0/0 avant la sérothérapie est descendu entre 25 et 35 0/0 depuis l'emploi du sérum pour arriver à 20 0/0 en 1910 et à 16 1/2 0/0 en 1913 avec 605 cas soignés en 1910, 482 en 1911 et 313 seulement en 1913. Si ces chiffres paraissent si élevés (comme les nôtres d'ailleurs) c'est que toute la campagne aux environs de Lyon (tout le département du Rhône et une partie de l'Ain et de l'Isère) fournit un gros contingent de diphtériques pour ce service (le seul d'ailleurs de la ville) et que les malades, à cause de la longueur du trajet, arrivent toujours très tardivement et déjà fortement intoxiqués. C'est d'ailleurs une statistique globale sans déduction

des cas morts dans les vingt-quatre premières heures après l'entrée à l'hôpital.

Nous avons soigné 1.075 diphtéries en 1916 avec 163 décès et 1.212 en 1917 avec 174 décès soit un pourcentage, malgré l'encombrement signalé ci-dessus, de 15,1 0/0 la première année et de 14,2 pour l'année suivante.

Mais si l'on distrait du chiffre total des décès ceux qui ont séjourné moins de vingt-quatre heures dans le service et qui ont ainsi échappé aux bienfaits du traitement sérothérapique, soit 40 cas pour 1916 et 44 cas en 1917 on obtient la statistique suivante rectifiée :

11,5 0/0 en 1916 et 10,7 0/0 en 1917 (1).

Ces résultats paraîtront peut-être mauvais à côté de statistiques plus récentes, mais nous le répétons, nous n'étions pas aménagé pour soigner un aussi grand nombre de malades ; nous ne bénéficions pas de pavillons isolés et n'avions pas de box en assez grand nombre.

D'autre part cette période, qui marque nos premiers essais sur les hautes doses, sur l'injection intramusculaire et le sérum antimicrobien associé au sérum antitoxique fut forcément une période de tâtonnements.

Par contre à l'heure actuelle dans le service des diphtéries à l'hôpital des Enfants-Malades de Paris

1. Les cas de mort par une autre affection que la diphtérie (au cours de la convalescence par exemple) sont compris dans ce pourcentage.

M. le professeur agrégé Lereboullet, partisan des doses massives pour tous les cas graves et de l'injection intramusculaire associée à l'injection sous-cutanée pour la première injection (suivant sa méthode) nous a permis de publier sa statistique qui est vraiment intéressante (1).

Les résultats statistiques sont certes toujours intéressants à connaître mais sont toujours plus ou moins faussés par la gravité plus ou moins grande des malades entrants dans le service et varient en général avec chaque épidémie. Aussi est-il bien plus logique pour juger une méthode de s'appuyer sur des données cliniques plus précises telles que la lecture attentive des observations.

1. Du 1^{er} janvier au 1^{er} juillet: 352 entrants au Pavillon de la Diphtérie dont 39 morts soit une statistique globale de 11,07 o/o. En enlevant de ce nombre, les malades rentrés pour une autre cause que la diphtérie et ceux morts dans les vingt-quatre premières heures, on obtient les chiffres suivants: 230 diphtéries pour 23 décès soit une moyenne de 10 o/o. D'autre part si l'on retranche comme de juste de ces 23 cas les malades morts d'une autre affection que la diphtérie soit 14 cas, on obtient la statistique suivante rectifiée de 4,65 o/o, « chiffre qui correspond aux meilleures statistiques publiées » (*Paris médical*, 6 novembre 1921).

OBSERVATIONS

Nous avons recherché parmi nos nombreuses observations celles qui nous ont paru les plus concluantes et nous les avons groupées en plusieurs séries pour plus de commodité :

Diphthéries graves, mais sans complications à l'entrée.

OBSERVATION I (Inédite)

(Service de M. le Dr Perretière).

C... Marguerite, 18 ans, vient à l'hôpital le 27 février 1918. Elle avait accouché quinze jours auparavant. Enfant bien portant.

A l'entrée. — Enormes fausses membranes recouvrant les amygdales et traînées sur le pharynx, de couleur grisâtre et d'odeur caractéristique.

Gros ganglions au cou et état général prostré, intoxiqué. Pas d'albumine.

Elle reçoit dès son entrée en injection intramusculaire 100 centimètres cubes de sérum antidiphthérique provenant de l'Institut bactériologique de Lyon (S. A. L. en abréviation) et 100 centimètres cubes six heures après en injection sous-cutanée.

Le lendemain matin encore 100 centimètres cubes et 50 centimètres cubes l'après-midi. Le troisième jour 100 centimètres cubes, le quatrième 80, le cinquième 60, le sixième 40. Ce qui fait un total de 630 centimètres cubes.

Associé au sérum, le traitement par l'adrénaline (XX gouttes

de la solution à 1/1000), l'huile camphrée à hautes doses et la strychnine, est institué d'emblée et continué quelques jours.

Dès la fin du traitement sérique on commence les pulvérisations de sérum en poudre trois à quatre fois par jour.

Aucune complication au cours de la maladie. Pas d'éruption sérique.

Gros disqued d'albumine au vingtième jour (élimination probable d'albumine équine) pendant sept à huit jours.

Première culture négative le 29 mars. On laisse le malade sans pulvérisation pendant sept jours.

Deuxième culture négative le 5 avril. Guérison complète.

OBSERVATION II (Inédite)

(Service de M. le Dr Perretière)

C... Elise, 11 ans, entrée le 9 février 1918.

Enormes fausses membranes sur amygdales et pharynx.

Gros cou. Etat général *très intoxiqué*. Pas d'albumine dans les urines.

S. A. P. (1) 120 cmc. le soir à son entrée (I. M.) (2).

— 100 cmc. le lendemain matin (I. M.).

— 50 cmc. le soir même (S. C.) (3).

— 100 cmc. le troisième jour (S. C.).

— 60 cmc. le quatrième jour (S. C.).

— 40 cmc. le cinquième jour (S. C.).

— 20 cmc. le sixième jour (S. C.).

Huile camphrée 20 centimètres cubes.

Adrénaline XXX gouttes.

Strychnine 1 milligramme.

Eruption scarlatiniforme le 17 février.

Disque moyen d'albumine le 18 février.

Légère parésie du voile du palais à droite le 25 février.

1. Sérum antidiphtérique de l'Institut Pasteur de Paris.
2. Injection intramusculaire.
3. Injection sous-cutanée.

S. A. P. 30 cmc. le 25 février.

— 50 cmc. le 26 —

— 30 cmc. le 27 —

Teinture de noix vomique, XX gouttes à Lg. et retour à XX gouttes par progression de IV gouttes en plus ou en moins par jour.

Pas d'albumine et amélioration de la parésie du voile le 12 mars.

Guérison complète et sortie (cultures négatives) le 29 mars.

OBSERVATION III (Inédite)

(Service de M. le Dr Perretière)

D... Marie, 11 ans, entrée le 3 février 1918.

Malade depuis trois jours. Fausses membranes étendues. Mauvais état général. Pas d'albumine dans les urines.

S. A. P. 100 en injection intramusculaire le matin.

— 100 — — le soir.

S. A. P. 100 le lendemain matin en *injection intraveineuse*, à cause de la gravité du cas et de l'état général très alarmant, presque désespéré. Grosse amélioration le lendemain.

S. A. P. 60 en injection sous-cutanée

— 40 — —

L'état général est redevenu presque normal.

On commence les pulvérisations de sérum (1). Cultures négatives et sortie le 3 mars 1918.

OBSERVATION IV (Inédite)

(Service de M. le Dr Perretière)

C... Lucienne, 5 ans, entrée le 3 mars 1918.

Fausses membranes étendues, gros ganglions, odeur caractéristique de diphtérie. Etat général intoxiqué. B. D. moyens et longs, culture pure, nez et gorge. Pas d'albumine dans les urines.

1. Sérum en poudre antimicrobien.

S. A. L. 100 (I. M.).

S. A. L. 100 (S. C.).

S. A. L. 80 —

S. A. L. 60 —

S. A. L. 40 —

S. A. L. 30 —

Adrénaline et strychnine pendant quelques jours.

Eruption sérique banale le 10 et le 11 mars.

Première culture négative le 23 mars.

Deuxième culture le 27 mars.

Sortie le 31 mars 1918.

Pulvérisations jusqu'à la première culture négative.

OBSERVATION V (Inédite)

(Service du Dr Perretière)

F... Alexandrine, 2 ans 1/2, entrée le 11 février 1918.

Enormes fausses membranes sur amygdales.

Etat général intoxiqué. Pouls petit et rapide. Pas d'albumine dans les urines.

S. A. L. 80 le soir à l'entrée (I. M.).

— 80 le lendemain matin (S. C.).

— 60 le troisième jour (S. C.).

— 40 le quatrième jour (S. C.).

— 20 le cinquième jour (15 février) (S. C.)

Adrénaline II à V gouttes. Huile camphrée 10 cmc.

E. S. (1) le 29 février qui dure quatre jours.

Reprise des injections le 25 février.

S. A. L. 10 le 25 février (S. C.).

— 30 le 26 février —

— 20 le 27 février —

Pulvérisations jusqu'à la première culture négative le 15 mars.

Deuxième culture négative le 19 mars. Sortie.

1. Eruption sérique.

OBSERVATION VI (Inédite)

(Service du Dr Perretière)

**Diphthéries malignes avec albumine dans
les urines à l'entrée**

Femme B..., 27 ans, entrée le 25 juillet 1917. Enceinte de 5 mois 1/2 environ.

Fausses membranes étendues sur les deux amygdales.

Râles sous-crépitaux aux deux bases pulmonaires. Température 39°2 à l'entrée.

Petit disque d'albumine. B. D. surtout courts. Culture presque pure.

(I. M.)	S. A. P.	100 + 100
(I. M.)	—	100 + 100
(I. M. et S. C.).	—	50 + 50 + 50
(S. C.).	—	50 + 50
(S. C.).	—	50
Total...		700 cmc.

Pulvérisations.

Pas d'albumine le 2 août.

E. S. polymorphe le 8 août.

Sortie guérie après deux cultures négatives le sixième jour de sa maladie.

OBSERVATION VII (Inédite)

(Service du Dr Perretière)

Femme B..., 37 ans, Entrée le 11 mars 1917. Fausses membranes sur deux amygdales.

Disque moyen d'albumine :

S. A. P.	50 le soir à l'entrée (I. M.)
S. A. P.	50 + 50 le soir (I. M.)
S. A. P.	50 + 50 le soir (S. C.)
S. A. P.	80 (S.C.)
S. A. P.	60 —
S. A. P.	40 —
S. A. P.	20 —
Total..	450 cmc.

Sérum en poudre : Pulvérisations.

Adrénaline et huile camphrée :

Disparition de l'albumine le 16 mars.

Eruption sérique du 21 au 24 mars.

Guérison et sortie le quarantième jour (2 cultures négatives).

OBSERVATION VIII (Inédite)

(Service du D^r Perretière)

B... Pierre, 9 ans, entré le 23 août 1917.

Etat général *gravement* intoxiqué. Fausses membranes étendues.

B. D. moyens culture pure.

Disque moyen d'albumine :

S. A. L. 100 + 50 le soir (I. M.)

S. A. L. 100 + 50 le soir (I. M.)

S. A. L. 100 (S. C.)

S. A. L. 50 —

S. A. L. 30 —

Total. . 480 cmc.

Pulvérisation les jours suivants.

Cacl² 4 grammes pendant six jours avec strychnine 1 milligramme et adrénaline X gouttes.

Léger disque d'albumine le 1^{er} septembre.

Eruption sérique du 2 au 5 septembre.

Pas d'albumine le 7 septembre.

Sorti guéri sans bacilles le cinquantième jour.

OBSERVATION IX (Inédite)

(Service du D^r Perretière)

Croup

D'abord une observation intéressante de croup au début ayant avorté par les injections massives (pas de tubage).

B... Germaine, 5 ans 1/2. Admise le 7 janvier 1918.

Forme grave et ancienne (datant de 8 jours). Cou proconsulaire. Grosses fausses membranes. Voix éteinte et tirage à l'entrée. Pouls en rapport avec la température (39° le premier jour).

Disque moyen d'albumine :

Le 7 janvier	S. A. P.	120	(I. M.)
8 —	S. A. P.	100 + 50 le soir	(I. M.)
9 —	S. A. P.	100	(I. M.)
10 —	S. A. P.	80	(S. C.)
11 —	S. A. P.	60	—
12 —	S. A. P.	30	—
13 —	S. A. P.	20	—

Reprise des injections le 20 janvier.

S. A. P. 30 le 20 janvier.

S. A. P. 50 le 21 —

S. A. P. 20 le 22 —

S. A. P. 20 le 23 —

Pulvérisations.

Petit disque d'albumine le 10 janvier.

Gros disque le 29 janvier.

Eruption sérique ordinaire le 26 janvier.

Première culture négative le 25 février.

Deuxième culture négative le 1^{er} mars.

Sortie le 3 mars 1918.

OBSERVATION X (Inédite)

(Service du Dr Perretière)

A... P., 8 ans, admise le 1^{er} mars 1918.

Malade depuis quinze jours. Diphtérie trachéo-bronchique.

B. D. moyens et longs. Pas d'albumine.

Tubée à 8 heures du matin, détubée toute seule à 8 heures du soir.

(I. M.) S. A. P. 150 cmc. immédiatement le matin à l'entrée.

— S. A. P. 100 cmc. le lendemain.

(S. C.) S. A. P. 100 les jours suivants.

— S. A. P. 80 —

— S. A. P. 60 —

— S. A. P. 40 —

— S. A. P. 30 —

Huile camphrée 15 centimètres cubes. Adrénaline XX goutt.
et strychnine 1 milligramme pendant huit jours.

Petit disque d'albumine le 4 mars,

Eruption sérique banale du 7 mars au 11 mars.

Pas d'albumine le 27 mars et première culture négative.

Deuxième culture négative le 31 mars et sortie (un mois
après l'entrée).

OBSERVATION XI (Inédite)

(Service du D^r Perretière)

H... M., 5 ans, admis le 14 janvier 1918.

La veille l'enfant jouait encore et n'avait aucun tirage.

Le lendemain matin à l'entrée : tirage intense, voix éteinte,
toux rauque. Gros cou. Pouls rapide. Etat infectieux pro-
noncé. Pas d'albumine.

(Cette observation est donc intéressante et montre bien la
gravité que peut présenter brusquement la diphtérie.)

B. D. moyens, culture pure.

Tubé immédiatement par nous à 6 heures du matin à son
arrivée à l'hôpital et injecté avec :

S. A. P. 150 cmc. d'emblée (I. M.)

S. A. P. 100 cmc. le lendemain (I. M.)

S. A. P. 50 les jours suivants (S. C.)

S. A. P. 20 —

S. A. P. 20 —

Pulvérisations.

Adrénaline XX gouttes.

Huile camphrée 15 centimètres cubes pendant cinq à six jours.

Détubé le 19 janvier.

Pas d'albumine le 29 janvier.

Arthralgie sérique le 31 janvier.

Eruption sérique et première culture négative le 3 février.

Deuxième culture négative le 7 février. Sortie.

OBSERVATION XII (Inédite)

(Service du Dr Perretière)

L... A., 8 ans, entré le 25 novembre 1917.

B. D. moyens et courts, culture pure. Tubé à l'entrée à 11 heures.

S. A. P. 80 + 80 le soir (I. M.)

S. A. P. 80 + 80 le lendemain matin et soir (I. M.)

S. A. P. 50 + 50 (S. C.)

S. A. P. 40 + 40 —

S. A. P. 40 + 40 —

S. A. P. 30 + 20 —

S. A. P. 20 —

Adrénaline XX gouttes. Huile camphrée 15 centimètres cubes.

Détubé le 29 novembre.

Eruption sérique ortiée, le 3 décembre.

Sorti guéri le 5 janvier 1918.

L'observation suivante est intéressante surtout à cause de l'âge de l'enfant (14 ans).

OBSERVATION XIII (Inédite)

(Service du Dr Perretière.)

M... Marie, 14 ans, admise le 13 février 1918. B. D. *courts*. *Disque moyen d'albumine*.

Tubée dès son entrée, à 8 heures du soir. Détubée le 17 février.

S. A. P. 150 le 13 au soir (I. M.)

S. A. P. 150 le 14 (I. M.)

S. A. P. 100 le 15 (S. C.)

S. A. P. 60 le 16 (S. C.)

S. A. P. 40 le 17 (S. C.)

Total... 500 cmc.

Pulvérisations.

Pas d'albumine le 17; première culture négative le 18 mars;
deuxième culture le 22 mars 1918.

Sortie.

OBSERVATION XIV (Inédite)

(Service du Dr Perretière.)

D... Rachel, 3 ans et demi. Entré le 14 janvier 1918.

Etat général grave. Enormes fausses membranes.

Gros disque d'albumine. *Scarlatine déclarée le 17 janvier 1918*. Tubé à l'entrée, détubé tout seul le lendemain matin à 4 heures. Tubé de nouveau à 15 heures. Détubé tout seul le lendemain à 6 heures. Pas de tirage. Huile camphrée et adrénaline comme de coutume.

14 janvier S. A. L. 150 par voie intramusculaire.

15 — S. A. L. 100 par voie sous-cutanée.

16 — S. A. L. 80 (S. C.)

17 — S. A. L. 50 (S. C.)

18 — S. A. L. 20 (S. C.)

Reprise des injections le 25 janvier.

25 — S. A. L. 20

26 — S. A. L. 30

Total... 450 cmc.

Pulvérisations.

Disque moyen d'albumine le 25 janvier.

Enorme disque d'albumine le 30 janvier.

Pas d'albumine le 4 février.

Eruption sérique généralisée le 23 janvier.

Sorti guéri sans bacilles le 30 avril 1918.

OBSERVATION XV (Inédite)

(Service du D^r Perretière.)

**Diphtéries traitées par le sérum ordinaire
antitoxique et le sérum antimicrobien
mélangés**

B... Simone, 5 ans, entrée le 14 décembre 1917. Cou pro-consulaire. Fausses membranes étendues. Toux croupale. Dysphagie intense. Tirage. Tubée quelques heures après son admission. Etat général un peu prostré. Pas d'albumine.

B. D. moyens et longs.

Le 14 déc.	S. A. P.	60	le soir à l'entrée (I. M.)	
—	S. A. M.	(1) 30	—	
Le 15	— S. A. P.	60	le lendemain matin (I. M.)	
—	S. A. M.	60	—	
Le 16	— S. A. P.	60	(I. M.)	
—	S. A. M.	30	(S. C.)	
Le 17	— S. A. P.	50	(S. C.)	
Le 18	— S. A. P.	30	(S. C.)	
Le 16	— S. A. P.	20	(S. C.)	
Total.....		410		
Le 29 déc.	S. A. P.	30		
Le 30	— S. A. P.	30		
Total.....		470		

Adrénaline V à X gouttes. Huile camphrée 10 centimètres cubes pendant les premiers jours.

Etat général très amélioré le 21 décembre.

Eruption sérique le 24 et le 25 décembre (banale)

Otite suppurée droite le 24 décembre.

Détubée seulement le 27 décembre à 7 heures.

Tubée de nouveau à 11 heures le même jour.

Détubée le 31 décembre.

1. Sérum antidiphtérique antimicrobien.

Broncho-pneumonie le 5 janvier 1918.

Guérison complète et cultures négatives le 20 et le 27 janvier 1918.

Sortie.

OBSERVATION XVI (Inédite)

(Service du Dr Perretière.)

D... Yvonne, 5 ans, admise le 23 décembre 1917. B. D. culture pure. *Gros disque d'albumine*. Fausses membranes sur deux amygdales (voile du palais intact). Léger tirage. Voix croupale. *Forme grave*.

23 déc.	S. A. P.	70 (I. M.)
—	S. A. M.	30 —
24 déc.	S. A. P.	50 (I. M.)
—	S. A. M.	20 —
25 déc.	S. A. P.	50 (sous-cutanés)
26 déc.	S. A. P.	30 —
1 ^{er} janv.	S. A. P.	20 —
5 janv.	S. A. P.	20

Pulvérisations.

Adrénaline X gouttes. Huile camphrée 10 centimètres cubes.

Gros disque d'albumine le 31 décembre 1917.

Léger disque d'albumine le 4 janvier 1918.

Pas d'albumine le 8 janvier.

Eruption sérique le 11 et le 12 janvier.

Cultures négatives le 20 et le 25 janvier.

Sortie.

Nous publions encore l'observation suivante pour montrer l'innocuité du sérum même employé à très hautes doses.

OBSERVATION XVII (inédite)

(Service du Dr Perretière)

D... Alice, 39 ans, admise le 29 mai 1917.

Etat général gravement intoxiqué. *Malade depuis huit jours.*

Fausse membranes excessivement étendues, recouvrant complètement les deux amygdales et *tout le voile du palais*, de couleur grisâtre et d'odeur diphtérique caractéristique. *Cou proconsulaire*. Pouls rapide, mais bien frappé et régulier. B. D. moyens, culture pure.

Gros disque d'albumine :

S. A. P.	100 le 29 mai
S. A. P.	100 le 30 —
S. A. P.	100 le 31 —
S. A. P.	100 le 1 ^{er} juin
S. A. P.	100 le 2 —
S. A. P.	90 le 3 —
S. A. P.	30 le 4 —
S. A. P.	100 le 19 juin
S. A. P.	100 le 20 —
S. A. P.	100 le 21 —
S. A. P.	100 le 23 —
S. A. P.	100 le 24 —
S. A. P.	100 le 25 —
S. A. P.	100 le 26 —
S. A. P.	100 le 27 —
S. A. P.	100 le 28 —
S. A. P.	50 le 29 —
S. A. P.	50 le 30 —
S. A. P.	50 le 1 ^{er} juillet
S. A. P.	50 le 2 —
S. A. P.	50 le 3 —
S. A. P.	50 le 4 —
Total.....	1.820 cmc.

Adrénaline XX gouttes pendant dix jours.

Disparition de l'albumine le 3 juin.

Paralysie du voile du palais le 18 juin On emploie *la méthode de Darré*, on reprend une série d'injections et on fait le traitement classique par la strychnine.

Culture négative le 26 juillet 1917.

Guérison complète de la paralysie du voile du palais.

Sortie.

Observations de M. Lereboullet professeur agrégé

(Diphthéries soignées dans son service à l'Hôpital
des Enfants-Malades)

OBSERVATION I (Inédite)

(Service de M. le Dr Lereboullet.)

Marguerite J..., 7 ans, *malade depuis trois jours*, entrée le 26 mai 1921 au pavillon de la diphthérie des Enfants-Malades.

Température à l'entrée 38°2, pouls 132 petit, rapide, faciès pâle, haleine très fétide, coryza bilatéral avec jetage nasal, grosse adénopathie, avec péri-adénite diffuse (cou presque proconsulaire). A l'examen de la gorge on trouve des fausses membranes grisâtres, d'allure extensive recouvrant complètement les deux amygdales, les piliers et la partie postérieure de la voûte palatine. Foie débordant, bruits du cœur assourdis, urines rares avec albuminurie légère.

Devant la gravité du cas on injecte immédiatement à l'entrée 60 centimètres cubes par voie intra-musculaire et 40 centimètres cubes par voie sous-cutanée. Injection de 1 centimètre cube de la solution de sulfate de strychnine et XX gouttes de la solution d'adrénaline par voie buccale.

27 mai. — On injecte 100 centimètres cubes dont 50 intra-musculaire, faciès toujours pâle, pouls rapide, faible mais régulier : 144.

28 mai. — Une partie de la fausse membrane s'est détachée ; légère amélioration de l'état général, l'abattement est surtout moins marqué. On fait 80 centimètres cubes dont 40 intra-musculaires.

29 mai. — Détersion presque complète des fausses membranes l'empâtement diffus du cou a presque disparu, le pouls est mieux frappé, moins rapide (120). Disparition de l'albumine. On injecte 40 centimètres cubes de sérum sous-cutanés.

30 et 31 mai. — On continue les injections ces deux jours à la dose de 40 centimètres cubes.

2 juin. — Nouvelle injection de 40 centimètres cubes de sérum sous-cutanés. Légère éruption urticarienne et faible parésie du voile. L'état général est excellent. Température 37°5.

11 juin. — Rougeole. Température 39°2.

Il est intéressant de noter que l'apparition de cette rougeole ne déclanche chez la malade aucun accident malin secondaire. Il n'y a pas de reprise de virulence de l'infection diphtérique comme on le voyait si fréquemment autrefois avec des doses de sérum moins élevées et moins longtemps prolongées.

13 juin. — Chute de la température à 37°5. Etat général très satisfaisant.

26 juin. — Apparition d'une légère paralysie oculaire qui disparaît d'ailleurs au bout de quelques jours par le traitement à la strychnine.

La malade quitte l'hôpital complètement guérie.

OBSERVATION II (Inédite)

(Service de M. le Dr Lereboullet.)

Jeanne P..., entrée à l'hôpital le 30 mai, *malade depuis trois jours*, faciès assez pâle, prostration de moyenne intensité, grosse adénopathie bilatérale (aspect du cou pro-

consulaire), haleine très fétide, pas de coryza, grosses fausses membranes d'allure extensive recouvrant les amygdales passant comme un pont au-dessus de la luette et l'engainant. Température 38°5, pouls régulier 120, légère albuminurie.

On injecte 100 centimètres cubes dont 50 intra-musculaires. Adrénaline XX gouttes. Huile camphrée 10 centimètres cubes et strychnine 1 centimètre cube.

31 mai. — On fait 80 centimètres cubes dont 40 intra-musculaires.

1^{er} juin. — Etat général très amélioré, chute de la température et détersion des fausses membranes d'un seul bloc, on fait 40 centimètres cubes sous-cutanés.

2 juin. — Même dose que la veille.

5 juin. — On fait une nouvelle injection de 40 centimètres cubes sous-cutanés dans le but de maintenir plus longtemps l'immunité.

8 juin. — Légère parésie du voile qui disparaît au bout de quelques jours (traitement par la strychnine).

9 juin. — Eruption d'urticaire durée quarante-huit heures, quelques vomissements, température 38°4.

28 juin. — Apparition de quelques troubles de l'accommodation (vision trouble), pas de diplopie.

17 juillet. — Guérison complète et sortie de la malade.

OBSERVATION III (Inédite)

(Service de M. le Dr Lereboullet)

Suzanne B..., 6 ans, entrée le 12 avril 1921, *malade depuis trois jours* avec le type classique de l'angine diphtérique commune grave. Facies pâle, température 38 degrés, pouls régulier 126, grosse adénopathie bilatérale avec empâtement diffus à gauche.

Enorme hypertrophie de l'amygdale gauche recouverte d'une fausse membrane opaline étendue. Petite fausse membrane sur l'amygdale droite. Examen viscéral négatif. Pas d'albumine.

On injecte 80 centimètres cubes dont 40 intra-musculaires,

XXX gouttes d'adrénaline, 1 centimètre cube de strychnine.

Le lendemain on renouvelle la même dose de sérum et le surlendemain on se contente de 40 centimètres cubes sous-cutanés.

A ce moment-là, la gorge est presque complètement nettoyée. Etat général satisfaisant.

Malgré cela, pour maintenir la malade plus longtemps sous l'action du sérum et lui éviter ainsi des complications tardives, le 18 avril on injecte à nouveau 40 centimètres cubes sous-cutanés, et le 22 avril 20 centimètres cubes

Pas d'éruption sérique, mais apparition le 26 avril d'une légère albuminurie passagère coïncidant avec une élévation de la température à 39 degrés pendant vingt-quatre heures, aucun accident secondaire, la malade sort le 13 mai complètement guérie.

En résumé :

S. A. P. 40	{ (I. M.) à l'entrée
—	{ 40 (S. C.) —
—	{ 40 (I. M.) le lendemain
—	{ 40 (S. C.) —
—	40 (S. C.) le surlendemain
—	40 (S. C.) le sixième jour
—	40 (S. C.) le dixième jour

CONCLUSIONS

1° Il faut rejeter d'une façon définitive tout traitement de la diphtérie par l'ingestion de sérum par la bouche ou en lavements : cette méthode, sans action, donne une trompeuse sécurité et retarde l'intervention vraiment efficace de la sérothérapie ;

2° L'injection intramusculaire doit être employée de préférence d'une façon initiale, associée ou non à une injection sous-cutanée simultanée. Elle doit être accompagnée d'une ou plusieurs injections sous-cutanées pendant les jours qui suivent ;

3° La voie intraveineuse doit être réservée aux cas d'une exceptionnelle gravité et ne semble avoir d'utilité qu'autant qu'elle est faite dès le premier examen, avant toute autre injection. Elle nécessite des précautions spéciales dans son emploi afin d'éviter des accidents parfois graves ;

4° Il ne faut pas craindre d'employer des *doses massives* de sérum d'emblée *dans tous les cas graves* : chez l'adulte l'injection de 150 à 200 centimètres cubes peut être pratiquée dès le premier jour et chez le tout jeune enfant la dose varie de 60 à 80 et même 100 centimètres cubes ;

5° Les injections doivent être continuées à doses progressivement décroissantes les jours suivants jus-

qu'à disparition de l'état toxi-infectieux et chute des fausses membranes ;

6° Dans toutes les formes graves, il faut faire une ou plusieurs injections à petites doses (20 à 30 cmc.) cinq à six jours après la fin du premier traitement pour reculer le plus possible la durée de l'immunité ainsi conférée, tout en tenant compte de l'apparition ou non d'accidents sériques ;

7° Les hautes doses ainsi injectées ne semblent avoir aucun inconvénient et notamment n'entraînent pas plus d'accidents sériques que les doses jadis conseillées ;

8° Les doses massives d'emblée ont en outre de grands avantages :

a) *Immédiats* : amélioration rapide de l'état général ; détersion des fausses membranes et disparition de l'asthénie. Si le malade est soigné au début du croup, on juggle le plus souvent l'état pré-asphyxique : le croup avorte par l'emploi du sérum à hautes doses en injections intramusculaires. En cas de diphtérie maligne, on assiste parfois à des guérisons impossibles à obtenir par l'emploi des doses habituelles.

b) *Tardifs* : Disparition ou atténuation marquée du syndrome malin secondaire ; curabilité plus grande des autres accidents tardifs de la diphtérie. Guérison complète du malade plus rapide ; bénignité habituelle des infections secondaires et notamment de la rougeole ;

9° Les résultats statistiques obtenus à Lyon à l'Hos-

pice de la Charité (service de M. le Dr Perretière) où nous remplissions les fonctions d'interne du service des contagieux pendant la grande épidémie de 1916, 1917 et début de 1918, et ceux obtenus plus récemment à l'Hôpital des Enfants-Malades (service de M. le professeur agrégé Lereboullet) montrent l'efficacité de l'emploi des hautes doses tel que nous le préconisons dans ce travail.

Vu : le président de la thèse

NOBÉCOURT

Vu : le doyen,
ROGER

Vu et permis d'imprimer,
Le recteur de l'Académie de Paris
P. APPELL

BIBLIOGRAPHIE

- Arloing (S.).* — Influence de la voie d'introduction sur le développement des effets thérapeutiques du sérum antidiphtérique.
- Barthélemy (Lyon, 1902).* — Expériences originales sur l'influence de la voie d'introduction dans le développement des effets de l'antitoxine diphtérique.
- Cruveilhier (D^r Louis).* — De la valeur thérapeutique des injections de sérum dans la diphtérie suivant les doses et les voies de pénétration (Annales de l'Institut Pasteur, 1904, p. 41).
- Morgenroth (J.) et Lévy (R.).* — Sur la résorption de l'antitoxine de la diphtérie (Bulletin de l'Institut Pasteur, 1912, p. 240).
- Méry et Parturier.* — Bulletin médical du 1^{er} mai 1909.
- Comby.* — Presse médicale du 24 janvier 1918.
- Perretière (A.) et Bouchet (M.).* — A propos du traitement de la diphtérie (Lyon médical, août 1918).
- Bosc.* — Les hautes doses de sérum anti diphtérique (Archives de Médecine des enfants, déc. 1918, n° 12, t. XXI).
- Péhu et Durand.* — De l'inocuité et des avantages des doses massives de sérum dans la diphtérie (Lyon médical, décembre 1919).
- Martin et Darré.* — Traitement de la diphtérie par le sérum antidiphtérique (Le Journal médical français, janvier 1920).
- Mouriquand, Colrat et Morénas.* — Le traitement d'attaque des diphtéries graves (Bulletin de la Société médicale des Hôpitaux de Lyon, 1920, n° 3. Séance du 16 novembre 1920).

- Weill-Hallé.* — Voie d'introduction et posologie du sérum antitoxique dans le traitement de la diphtérie (Bulletins et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris, 29 janvier 1920).
- Dufour.* — De la sérothérapie antidiphtérique par voie buccale (Archives médico-chirurgicales de Normandie, mars 1921, n° 11).
- Lereboullet (P.) Aoiraguet (E.-C.) et Marie (P.-L.).* — Traitement de la diphtérie par l'injection de sérum antidiphtérique ; son inefficacité (Bulletins et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris, séance du 22 juillet 1921).
- Deville (Thérèse).* — De l'utilité de l'injection intra-musculaire de sérum dans le traitement de la diphtérie. Thèse de Paris, 1921.
- Perrier (Pierre).* — L'injection intra-musculaire du sérum antidiphtérique dans le traitement de la diphtérie. Thèse de Paris, 1921.
- Lereboullet (P.).* — La pratique actuelle de la sérothérapie antidiphtérique. Valeur de l'injection intra-musculaire initiale (Paris médical, 5 nov. 1921).
- Martin (L.).* — Vingt-cinq années de sérothérapie antidiphtérique (Bull. de l'Acad. de Médecine, 14 oct. 1919).
- Weill-Hallé (B.).* — Voies d'introduction et posologie du sérum antitoxique dans le traitement de la diphtérie (Bull. de la Société médicale des Hôpitaux. Séance du 26 déc. 1919 Discussion L. Martin).

